

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 779**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06759877 .1**
96 Fecha de presentación: **16.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1891072**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **7,8-dihidro-1H-pirimido[4,5-b]diazepin-4-aminas como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:
18.05.2005 US 682290 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377/AP6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park IL 60064-3500, US

72 Inventor/es:
GRACIAS, Vijaya, J.;
ABAD-ZAPATERO, Celerino;
DJURIC, Stevan, W.;
JI, Zhiqin;
MICHAELIDES, Michael, R.;
STEWART, Kent, D. y
ZANZE, Irini

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 378 779 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

7,8-Dihidro-1H-pirimido[4,5-b]diazepin-4-aminas como inhibidores de quinasas

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a 7,8-dihidro-1H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-4-aminas sustituidas novedosas que son útiles para inhibir proteína quinasas.

10 **Antecedentes de la Invención**

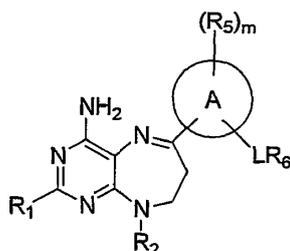
Las proteínas tirosina quinasas (PTK) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas celulares. Esta modificación post-traducciona de proteínas actúa como un interruptor molecular que regula la proliferación, la diferenciación, el metabolismo, la migración, y la supervivencia celular. Se ha observado actividad de las PTK aberrante o excesiva en muchos estados de enfermedad incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades de resultan de la activación inapropiada del sistema inmunitario (p. ej., trastornos autoinmunitarios), rechazo de aloinjertos, y enfermedad de injerto contra el anfitrión. Además, PTK específicas de células endoteliales tales como KDR y Tie-2 median el proceso angiogénico, y están implicadas por tanto en el sostenimiento del progreso de cánceres y otras enfermedades que implican una vascularización inapropiada (p. ej., retinopatía diabética, neovascularización corooidal debida a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, retinopatía del prematuro, y hemangiomas infantiles).

Por lo tanto es deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de la señal y la proliferación celular modulando la actividad de las tirosina quinasas para regular y modular la proliferación, la diferenciación, o el metabolismo celular anormal o inapropiado. En concreto, sería beneficioso la identificación de métodos y compuestos que inhiban específicamente la función de una tirosina quinasa que es esencial para los procesos antigénicos o la formación de hiperpermeabilidad vascular que conduce a edema, ascitis, efusiones, exudados, y extravasación macromolecular y depósito de la matriz así como trastornos asociados.

Los inhibidores de quinasas se describen en el documento WO 01/19828 que describe entre otros 6-(4-fenoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-8-onas y en el documento WO2004/056830, que se refiere a derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina.

35 **Compendio de la Invención**

La presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (I)

40 **Fórmula (I)**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y NH₂;

45 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalcoxicarbonilo, y heterocicloalquilo;

A se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridinilo;

L se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_nN(R₃)C(O)-, -N(R₃)C(O)(CH₂)_n-, y -(CH₂)_nN(R₃)C(O)N(R₄)-;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

50 R₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquino, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, y NR_AR_B;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en arilo, arilalqueno, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalqueno, y heterocicloalquilo; y

R_A y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En su realización principal, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-fenilurea;
 N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-fenilurea;
 N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea;
 10 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 N-[5-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)-2-metilfenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[5-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)-2-metilfenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 15 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 20 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea; y
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]acrilamida.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la lista anterior, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo combinado con un portador terapéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de fórmula (1) son adecuados para inhibir proteína tirosina quinasas en un paciente que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

30 Los compuestos de fórmula (1) son adecuados para inhibir proteína tirosina quinasas receptoras en un paciente que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo .

35 Los compuestos de fórmula (1) son adecuados para inhibir proteína tirosina quinasas receptoras moduladas por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en un paciente que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

40 Los compuestos de fórmula (1) son adecuados para inhibir proteína tirosina quinasas receptoras moduladas por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en un paciente que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo

45 Los compuestos de fórmula (1) son adecuados para inhibir proteína tirosina quinasas receptoras moduladas por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en un paciente que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo

50 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la lista anterior, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para el tratamiento del edema uterino administrando a un paciente que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 **Definiciones**

Según se utilizan a lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

60 El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

5 El término "alcoxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

10 El término "alcoxicarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

15 El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

20 El término "alquilcarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no están limitados a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

25 El término "alquilcarboniloxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no están limitados a, acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

30 El término "alquiltio" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no están limitados a, metiltio, etiltio, terc-butiltio, y hexiltio.

35 El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada grupo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

40 El término "arilo," según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo.
Los grupos arilo de la presente invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, NZ_1Z_2 , y (NZ_1Z_2) carbonilo.

45 El término "arilalquenilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquenilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquenilo incluyen, pero no están limitados a, 2-fenilvinilo, 3-fenilprop-2-enilo, y 4-fenilbut-2-enilo.

50 El término "arilalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no están limitados a, 2-feniletoxi, 3-naft-2-ilpropoxi, y 5-fenilpentiloxi.

55 El término "arilalcoxicarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilalcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalcoxicarbonilo incluyen, pero no están limitados a, benciloxicarbonilo y naft-2-ilmetoxicarbonilo.

60 El término "arilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la

presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

5 El término "carbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -C(O)-.

El término "carboxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -CO₂H.

El término "ciano" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -CN.

10 El término "cicloalqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 8 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de cicloalqueno incluyen, pero no están limitados a, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo.

15 El término "cicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos, los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

20 Los grupos cicloalquilo de la presente invención están sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, NZ₁Z₂, y (NZ₁Z₂)carbonilo.

25 El término "cicloalquilalqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alqueno, como se ha definido en la presente memoria.

30 El término "cicloalquilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

El término "formilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -C(O)H.

35 El término "halo" o "halógeno" según se utiliza en la presente memoria, significa -Cl, -Br, -I o -F.

40 El término "haloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no están limitados a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

45 El término "haloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

50 El término "heteroarilo," según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo heteroarílico monocíclico o un anillo heteroarílico bicíclico. El anillo heteroarílico monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros tiene dos enlaces dobles y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo de 6 miembros tiene tres enlaces dobles y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo heteroarílico bicíclico consiste en el anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros fusionado a un grupo fenilo o el anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros fusionado a un grupo cicloalquilo o el anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros fusionado a otro anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos dentro del heteroarilo se pueden oxidar opcionalmente al N-óxido o proteger opcionalmente con un grupo protector de nitrógeno conocido por los expertos en la técnica. El heteroarilo está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroisoquinolinilo, 7,8-dihidroisoquinolinilo, 5,6-dihidroquinolinilo, 7,8-dihidroquinolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo.

60

Los grupos heteroarilo de la presente invención están sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, NZ_1Z_2 , y (NZ_1Z_2) carbonilo.

5 El término "heteroarilalqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alqueno, como se ha definido en la presente memoria.

10 El término "heteroarilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria.

15 El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo heterocíclico monocíclico o un anillo heterocíclico bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos representativos del anillo heterocíclico monocíclico incluyen, pero no están limitados a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolino sulfona), tiopirano, y tritiano. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a un grupo fenilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a otro anillo heterocíclico monocíclico. Los ejemplos representativos del anillo heterocíclico bicíclico incluyen, pero no están limitados a, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditioililo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotieno, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo.

35 Los heterociclos de esta invención están sustituidos opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, NZ_1Z_2 , y (NZ_1Z_2) carbonilo.

40 El término "heterocicloalqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alqueno, como se ha definido en la presente memoria.

El término "heterocicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa a heterociclo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria.

45 El término "hidroxilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -OH.

50 El término "hidroxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxihexilo.

El término "mercapto" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -SH.

55 El término "nitro" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -NO₂.

60 El término "NR_AR_B" según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, R_A y R_B, que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo. Los ejemplos representativos de NR_AR_B incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, dimetilamino, metiletilamino, y dietilamino.

El término "NZ₁Z₂" según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z₁ y Z₂, que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z₁ y Z₂ se seleccionan cada uno independientemente

del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, y formilo. Los ejemplos representativos de NZ_1Z_2 incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, dimetilamino, y metiletilamino.

5 El término "(NZ_1Z_2)carbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo NZ_1Z_2 , como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_1Z_2)carbonilo incluyen, pero no están limitados a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

10 El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria, significa un radical =O.

Los compuestos de la presente invención se nombraron por medio de ACD/ChemSketch versión 5.03 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada) o se les adjudicaron nombres que parecieron ser congruentes con la nomenclatura ACD.

15 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales terapéuticamente aceptables. El término "sal terapéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, representa sales o formas zwitterionicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son adecuadas para el tratamiento de enfermedades sin toxicidad, irritación, y respuesta alérgica indebidas; que están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para su uso pretendido. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato, y undecanoato. Asimismo, los átomos de nitrógeno en los compuestos de la presente invención se pueden cuaternarizar con cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico, y cítrico.

35 Cuando sea posible que, para su uso en terapia, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la presente invención, así como sus sales terapéuticamente aceptables, como compuesto químico de partida, es posible presentar el ingrediente activo en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la presente invención o sus sales terapéuticamente aceptables, y uno o más portadores, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores, diluyentes, o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la presente invención, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, con uno o más portadores, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 El término "portador farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, significa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar sólida, semisólida o líquida inerte, no tóxica de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presentes también en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

60 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la presente invención, dependiendo de la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección, el tiempo de administración,

la ruta de administración, la tasa de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento, y la edad, el género, el peso, y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de un ingrediente activo por dosis. Las formulaciones de dosificación unitaria son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se ha enumerado aquí anteriormente, o una de sus fracciones apropiadas, de un ingrediente activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas se pueden preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por medio de cualquier ruta apropiada, por ejemplo por medio de la ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo asociando el ingrediente activo con uno o varios portadores o uno o varios excipientes. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar utilizando tecnología de liberación de fármacos convencional, por ejemplo, estents intraarteriales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo se puede combinar con un portador inerte, oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos se preparan desmenuzando el compuesto hasta un tamaño pequeño adecuado y mezclándolo con un portador farmacéutico desmenuzado de un modo similar tal como un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes, y colorantes.

Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y cargando las vainas de gelatina formadas. Se pueden añadir antiapelmazantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de carga. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en las formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulándola o compactándola, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensándola en comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto de la presente invención, desmenuzado adecuadamente, con un diluyente o una base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede dirigir a través de la máquina de comprimidos y el resultado es pepitas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar la adherencia a los troqueles que forman los comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un portador inerte de flujo libre y comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o compactación. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa de sellado de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico, y un revestimiento abrillantado de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes unidades de dosificación.

Se pueden preparar líquidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires en formas unitarias de dosificación de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación por ejemplo revistiendo o embebiendo material particulado en polímeros, cera, o similares.

5 Los compuestos de la presente invención, y sus sales terapéuticamente aceptables, también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tal como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de la presente invención, y sus sales terapéuticamente aceptables, también se pueden liberar por medio del uso de anticuerpos monoclonales en forma de portadores individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros adecuados en forma de portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar en forma de parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede liberar a través del parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles, o aceites.

30 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente en forma de una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base para pomada parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base para crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica al ojo incluyen gotas oculares donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica a la boca incluyen grageas, pastillas, y colutorios.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar en forma de supositorios o en forma de enemas.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal donde el portador es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micras que se administra en la manera en la que se toma el rapé, esto es, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente de polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas donde el portador es un líquido, para la administración en forma de una pulverización nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación incluyen espolvoreables o nieblas de partículas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores, o insufladores de dosis presurizadas, medidas.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en pulverizaciones.

60 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado deshidratado mediante congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles.

Se debe entender que además de los ingredientes mencionados concretamente antes, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para su administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

- 5 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiera tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la ruta de administración, y por último estará a la consideración del médico o veterinario a cargo.
- 10 Los compuestos de la presente invención y sus sales terapéuticamente aceptables, se pueden emplear solos o combinados con otros agentes terapéuticos para el tratamiento del edema uterino.

Determinación In Vitro de la Actividad Biológica

- 15 La potencia de los compuestos de la presente invención en la inhibición de la fosforilación de sustratos exógenos se determinó por medio de los procedimientos descritos en la presente memoria.

Producción de Tirosina Quinasa KDR Utilizando Sistemas de Baculovirus:

- 20 La secuencia codificante para el dominio intracelular KDR humano (aa789-1354) se generó a través de PCR utilizando ADNc aislados de células HUVEC. También se introdujo una secuencia de poli-His₆ en el extremo N de esta proteína. Este fragmento se clonó en el vector de transfección pVL1393 en el sitio Xba 1 y Not 1. Se generó un baculovirus (BV) recombinante a través de co-transfección utilizando el reactivo BaculoGold Transfection (PharMingen). El BV recombinante se purificó en placa y se verificó a través de análisis Western. Para la producción
- 25 de proteína, se hicieron crecer células SF-9 en medio SF-900-II a 2 x 10⁶/ml, y se infectaron a 0,5 unidades formadoras de placa por célula (MOI). Las células se cosecharon a las 48 horas post infección.

Purificación de KDR

- 30 Se lisaron células SF-9 que expresan (His)₆KDR(aa789-1354) añadiendo 50 ml de tampón de lisis Triton X-100 (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 1%, PMSF 1mM, aprotinina de 10 µg/ml, leupeptina de 1 µg/ml) al sedimento celular a partir de 1L de cultivo celular. El producto lisado se centrifugó a 19.000 rpm en un rotor Sorval SS-34 durante 30 min a 4°C. El producto lisado celular se aplicó a una columna de sefarosa quelante de NiCl₂ de 5 ml, equilibrada con HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,3 M NaCl 0,3 M. La KDR se hizo eluir utilizando el mismo
- 35 tampón que contenía imidazol 0,25 M. Las fracciones de la columna se analizaron utilizando SDS-PAGE y un análisis ELISA (más abajo) que mide la actividad quinasa. La KDR purificada se cambió a HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 25 mM, tampón DTT 5 mM y se almacenó a -80°C.

Producción y Purificación de la Quinasa Tie-2 Humana

- 40 La secuencia codificante para el dominio humano intracelular Tie-2 (aa775-1124) se generó a través de PCR utilizando ADNc aislados de placenta humana como molde. Se introdujo una secuencia poli-His₆ en el extremo N y este constructo se clonó en un vector de transfección pVL 1939 en el sitio Xba 1 y Not 1. Se generó BV recombinante a través de co-transfección utilizando el reactivo BaculoGold Transfection (PharMingen). El BV
- 45 recombinante se purificó en placa y se verificó a través de análisis Western. Para la producción de proteína, se hicieron crecer células de insecto SF-9 en medio SF-900-II a 2 x 10⁶/ml, y se infectaron a una MOI de 0,5. La purificación de la quinasa etiquetada con His utilizada en el escrutinio fue análoga a la descrita para KDR.

Producción y Purificación de la Tirosina Quinasa Flt-1 Humana

- 50 Se utilizó el vector de expresión baculoviral pVL1393 (Phar Mingen, Los Angeles, CA). Una secuencia de nucleótidos que codifica poli-His₆ se colocó 5' con respecto a la región de nucleótidos que codifica el dominio quinasa intracelular completo de Flt-1 humana (aminoácidos 786-1338). La secuencia de nucleótidos que codifica el dominio quinasa se generó a través de PCR utilizando genotecas de ADNc aisladas de células HUVEC. Los
- 55 residuos de histidina posibilitaron la purificación por afinidad de la proteína de una manera análoga a la de KDR y ZAP70, las células de insecto SF-9 se infectaron a una multiplicidad de 0,5 y se cosecharon 48 horas post infección.

Fuente de Tirosina Quinasa EGFR

- 60 El EGFR se adquirió de Sigma (500 unidades/50 µL) y el ligando EGF se adquirió de Oncogene Research Products/Calbiochem.

Fuente de Proteína Quinasa

Lck, Fyn, Src, Blk, Csk, y Lyn, y sus formas truncadas se obtuvieron comercialmente (p. ej., de Upstate Biotechnology Inc. y Santa Cruz Biotechnology Inc.) o se purificaron de fuentes naturales o recombinantes conocidas utilizando métodos convencionales.

Fluorescencia resuelta con el tiempo homogénea (HTRF) en el análisis de quinasa in vitro

(Mates, G., HTRF(R) Technology. J Biomol Screen, 1999, 4(6): págs. 309-314; Alfred J. Kolb, Paul V. Kaplita, David J. Hayes, Young-Whan Park, Christine Pemell, John S. Major y Gérard Mates, Drug Discovery Today, 1998, 3, 333-342,):

Por ejemplo, se mezcló enzima purificada con sustrato N-biotinilado 4 μ M (p. ej., poli(Glu₄Tyr)) y varias concentraciones de un compuesto de la presente invención en tampón de reacción (HEPES50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, BSA al 0,1 % y DTT 1 mM, volumen final 40 μ L). La reacción de quinasa se inició mediante la adición de ATP (conc. final 1 mM) en una placa de 96 pocillos de color negro). Después de una incubación de 30-60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se sofocó mediante la adición de una solución de EDTA tamponada (concentraciones finales aproximadas: EDTA 30 mM, BSA al 0,1%, Triton X-100 al 0,1% y KF 0,24 M) y se añadió a la mezcla de reacción una solución de agentes de revelado (para producir 0,084 ng/pocillo de estreptavidina-XL-665 (Cis-Bio) y 6,5 ng/pocillo de mAb antifosfotirosina PT66-K marcado con Europium kryptate). La reacción sofocada se dejó estar a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se leyó en un detector de fluorescencia resuelto con el tiempo (Discovery, Packard) a 620 nm y 665 nm simultáneamente. Se utilizó un láser de nitrógeno a 337 nm para la excitación. La razón entre la señal de 620 nm y 665 nm se utilizó para determinar las CI₅₀ que se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2 para los compuestos de la presente invención.

Tabla 1

HTRF KDR (nM)			
5	137	126	950
65	3	49	6
23	888	65	6
19	12	3	110

Tabla 2

HTRF cKIT (nM)			
3021	908	147	6
36	12	31	11
6	36	50	18
22	6	35	28

Los detalles más específicos para las diversas enzimas están incluidos más abajo en la Tabla 3.

Tabla 3

ANÁLISIS HTRF									
Enzima	Constructo	PM (kD)	Conc.. Reacción Enz (ng/pocillo)	Tampón de Análisis	Sustrato	Conc. de Sustrato Peptídico (μ M)	Conc. ATP (mM)	Conc. DMSO (%)	Tiempo de Reacción (min)
Lck (Truncada)	62-509	52	2,1	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60
Src(UBI)	NA	60	0,15 U/pocillo	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60
Lyn	Etiqueta His6	52	0,5	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60
Fyn	Etiqueta	34	0,15	MOPSO	péptido	4	1	5	60

ANÁLISIS HTRF									
Enzima	Constructo	PM (kD)	Conc.. Reacción Enz (ng/pocillo)	Tampón de Análisis	Sustrato	Conc. de Sustrato Peptídico (µM)	Conc. ATP (mM)	Conc. DMSO (%)	Tiempo de Reacción (min)
(Dominio Catalítico)	His6 (257-534)				bio-LCK				
Csk	Etiqueta His6	50	033	MOPSO	bio-PGT	4	1	5	10
Lck (Dominio Catalítico)	Etiqueta His6	35	1	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60
Blk (Dominio Catalítico)	Etiqueta His6	60	0,15	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60
KDR	His6-KDR 789-1354	63	7	HEPES	péptido bio-FGFR	4	1	5	60
Tie2	Etiqueta His6	40	12,6	HEPES	bio-PGT	10 ng/pocillo	1	5	10
cKIT	GST-Fusión	70	4*	HEPES	péptido bio-FGFR	0,5*	1	5	60
Flt1	Etiqueta His6	65		HEPES	péptido bio-FGFR	4	1	5	60
CSF-1r	M-His(6)-CSF-IR Q547-C972	50	10	HEPES	péptido bio-Lck	4	1	5	60

Sustratos

5 El péptido Bio-FGFR significa el péptido biotin-(ácido 6-aminohexanoico)-FGFR donde el péptido FGFR es el descrito por Z. Songyang et al., Nature, 373:536-539 (1995) excepto que se añadió alaninamida al extremo carboxi.

10 El péptido Bio-LCK significa el péptido biotin-(ácido 6-aminohexanol)-Lck donde el péptido Lck es el descrito por Z. Songyang et. al., Nature, 373:536-539 (1995) excepto que se añadió glicina-alanina al extremo amino, la valina se sustituyó por alanina en la posición+2, y la alanina se truncó.

Análisis del Receptor Celular PTK

15 El siguiente análisis celular se utilizó para determinar el nivel de actividad y el efecto de los diferentes compuestos de la presente invención sobre KDR/VEGFR2. Se pueden diseñar análisis del receptor PTK similares que emplean un estímulo específico del ligando junto con las mismas líneas para otras tirosina quinasas utilizando mecanismos bien conocidos en la técnica.

Análisis de KDR celular

20 La inhibición de la fosforilación de KDR en células por los compuestos de la presente invención se midió mediante ELISA siguiendo el protocolo esbozado más abajo.

Protocolo del Día 1

25 Se añadieron células 3T3 (ratón embrionario) con KDR transfectado a placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 20.000 células/pocillo. Las placas se recubrieron y se colocaron en una incubadora humidificada a 37°C con CO₂ al 5% durante la noche, para permitir que se adhirieran las células.

La solución de recubrimiento consistió en 200 µg de anticuerpo anti-KDR en 76 µl de PBS (R&D Systems) diluido en 30 ml de tampón de bicarbonato, añadido a los pocillos a 150 µl/pocillo, y colocado a 4°C durante la noche.

Protocolo del Día 2

5 Se colocó una solución de bloqueo, leche al 5% en PBS, en una placa de agitación durante 30 min. Las placas de análisis se lavaron dos veces con PBST, y se añadió una solución de bloqueo de 200 µl/pocillo a todos los pocillos. Las placas de análisis se cubrieron con selladores de placas y se colocaron en una cámara para microplacas a 37°C hasta inmediatamente antes de la transferencia del producto lisado celular.

10 El medio acondicionado se retiró de las placas y las placas se secaron con material absorbente. Se añadió DMEM (100 µl/pocillo) y las placas se incubaron durante 2 horas hasta agotar el suero.

15 Las provisiones de compuestos consistieron en compuestos de la presente invención a una concentración 5 mM en DMSO. Las provisiones de compuestos en medio de dilución (DM, DMSO al 1% en DMEM) se diluyeron mediante incrementos semilogarítmicos para el análisis de respuesta a la concentración. El DMEM se retiró de las placas de cultivo de tejidos y las placas se secaron con material absorbente. Se añadieron inhibidor de referencia en DM, diluciones de compuesto en DM, o DM (para los pocillos de alto control, control negativo, y de referencia) a las placas de cultivo de tejidos, 25 µl/pocillo. Cada par de placas de cultivo de tejidos se preparó con los mismos compuestos, soluciones, y formatos; y después se combinaron. Las placas de cultivo de tejidos se cubrieron y se colocaron en la cámara de microplacas a 37°C durante 20 minutos.

25 La solución de VEGF consistió en 110 µl de provisión de partida de VEGF y 10,89 ml de DM (VEGF de 100 ng/ml). Se añadieron a las placas de cultivo de tejidos la solución de VEGF o DM (para los pocillos de referencia), 25 µl/pocillo. Las placas de cultivo de tejidos se cubrieron y se colocaron en la cámara para microplacas a 37°C durante 10 minutos.

30 Se añadió a las placas de cultivo de tejidos, tampón RIPA, que consistía en 240 µl de provisión de partida de NaVO₃, 240 µl de provisión de partida de PIC, 24 µl de provisión de partida de NaF, y 23,496 ml de base RIPA, 50 µl/pocillo. Las placas de cultivo de tejidos se cubrieron y se colocaron en un aparato agitador de placas Labline durante 10 minutos.

35 Las placas de análisis se lavaron dos veces con PBST. Los productos lisados celulares de los pocillos emparejados de cada par de placas de cultivo de tejidos se combinaron a = 200 µl/pocillo, y se pipetearon arriba y abajo para mezclarlos. Los productos lisados celulares se transfirieron a las placas de análisis utilizando los mismos formatos, 170 µl/pocillo. Las placas de análisis se cubrieron con selladores de placas y se colocaron en un aparato agitador de placas Labline durante 2 hr (velocidad de aproximadamente 5). Las placas de análisis se lavaron 5 veces con PBST.

40 Se añadió a las placas de análisis una solución de anticuerpo con biotina, que consistía en 16 µl de provisión de partida de anticuerpo con biotina y 32 ml de PBST), 150 µl/pocillo. Las placas de análisis se cubrieron con selladores de placas y se colocaron en un aparato agitador de placas Labline durante aproximadamente 60 minutos. Las placas de análisis se lavaron 5 veces con PBST. Se añadió a las placas de análisis una solución de Estreptavidina-HRP, que consistía en 16 µl de provisión de partida de estreptavidina-HRP y 32 ml de PBST, 150 µl/pocillo. Las placas de análisis se cubrieron con selladores de placas y se colocaron en un aparato agitador de placas Labline durante aproximadamente 60 minutos. Las placas de análisis se lavaron 5 veces con PBST. Se añadió a las placas de análisis sustrato Enhanced K-blue (TMB) (Neogen), 100 pl/pocillo. A medida que se revelaron las placas de análisis, cada una de las placas se controló en un Molecular Devices Spectramax ajustado a 650 nm, hasta que la señal en los pocillos de alto control fue de alrededor de 0,6 DO y la señal en los pocillos de control negativo fue de alrededor de 0,1-0,15 DO.

50 **Se añadió solución de parada a las placas de análisis, 100 µl/pocillo.**

55 Las placas se leyeron en un Molecular Devices Spectramax ajustado a 450 nm. Los datos se calcularon por medio de Assay Explorer, utilizando los mismos pocillos de alto control de la placa como 0% y los pocillos con inhibidor de referencia como 100% de inhibición de la fosforilación de KDR. Los valores de CI₅₀ para los compuestos de la presente invención se calcularon mediante un análisis de regresión no lineal de los datos de respuesta a la concentración y se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Análisis Celular de KDR (nM)			
793	13	311	52
713	311		

Reactivos y Materiales

5 Todos los reactivos tienen grado reactivo o mejor y son asequibles comercialmente a no ser que se indique lo contrario.

El PBS consistió en 1X solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) sin cloruro de calcio y sin cloruro de magnesio (Invitrogen/Gibco).

10 El anticuerpo anti-KDR consistió en anticuerpo anti-VEGF R2 humano (KDR), (R&D Systems) 5 mg por vial a 2,630 mg/ml, dividido en alícuotas de 38 µl y almacenado a -30°C.

15 El tampón de bicarbonato consistió en un envase de tampón carbonato-bicarbonato BupH de 1 paquete (Pierce) en 500 ml agua, almacenado a temperatura ambiente.

Placa de análisis de 96 pocillos significa placa EIA/RIA Easywash, con alto porcentaje de unión, (Costar).

20 El PBST consistió en 1 ml de tween 20 en 1L de PBS, almacenado a temperatura ambiente.

El DMEM consistió en medio de Eagle modificado por Dulbecco, con alta concentración de glucosa, con L-glutamina, con hidrocloreuro piroxidina, y sin piruvato de sodio, (Invitrogen/Gibco).

25 La provisión de partida de VEGF consistió en 1 ml de PBS/BSA (PBS y BSA 0,1%, almacenado a temperatura ambiente) añadido a 1 vial de VEGF (VEGF humano recombinante, (R&D Systems), 10 µg por vial), dividido en alícuotas de 55 µl, almacenada a -80°C.

30 La provisión de partida de NaVO₃ consistió en 12,19 mg/ml de metavanadato de sodio (Sigma) en agua (100 mM) calentado a 37°C para su solubilización, después dividido en alícuotas de 120 µl, almacenada a -20°C.

La provisión de partida de PIC consistió en cóctel inhibidor de proteasa (Sigma) dividido en alícuotas de 120 µl almacenada a -20°C.

35 La provisión de partida de NaF consistió en 41,99 mg/ml de fluoruro de sodio en agua (1M), dividido en alícuotas de 12 µl, almacenada a -20°C.

40 La base RIPA consistió en 3,94 g de hidrocloreuro Trizma (Sigma), 5,0 ml de Igepal (Sigma), 1,25 g de sal de sodio de ácido desoxicólico, 4,383 g de NaCl, 226,1 mg de EDTA (Sigma) combinados en 500 ml de agua con pH ajustado a 7,4, almacenada a 4°C.

La provisión de partida de anticuerpo con biotina consistió en IgG2bk monoclonal de ratón conjugado biotina anti-fosfotirosina, clon 4G10, (Upstate Biotechnology).

45 La provisión de partida de Estreptavidina-HRP consistió en producto conjugado de estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (Upstate Biotechnology).

La solución de parada consistió en 14,5 ml de ácido fosfórico (Sigma) y 235,5 ml de agua, almacenada a temperatura ambiente.

50 **Modelo de Edema Uterino In Vivo**

Este análisis mide la capacidad de los compuestos para inhibir el incremento agudo del peso uterino en ratones que se produce a las pocas horas de la estimulación con estrógenos. Este comienzo temprano del incremento de peso uterino es conocido por ser debido al edema ocasionado por el aumento de permeabilidad de la vasculatura uterina. Cullinan-Bove y Koss (Endocrinology (1993), 133:829-837) demostraron una estrecha relación temporal del edema uterino estimulado por estrógenos con el aumento de expresión del ARNm de VEGF en el útero. Estos resultados han sido confirmados por el uso de anticuerpo monoclonal neutralizante para VEGF que redujo significativamente el incremento agudo del peso uterino después de la estimulación con estrógenos (documento WO 97/42187). Por

tanto, este sistema sirve como modelo para la inhibición in vivo de la señalización de VEGF y la hiperpermeabilidad y el edema asociados.

5 Materiales: Todas las hormonas se pueden adquirir de Sigma (St. Loues, MO) o Cal Biochem (La Jolla, CA) en forma de polvos liofilizados y preparar de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

Los componentes del vehículo (DMSO, Cremaphor EL) se pueden adquirir de Sigma (St. Loues, MO). Los ratones (Balb/c, 8-12 semanas de edad) se pueden adquirir de Taconic (Germantown, NY) y albergar en una instalación para animales libre de patógenos de acuerdo con las Pautas del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales.

10 **Método:**

Día 1: A ratones Balb/c se les administra una inyección intraperitoneal (i.p.) de 12,5 unidades de gonadotropina de suero de yegua preñada (PMSG).

15 Día 3 : Los ratones recibieron 15 unidades de gonadotropina coriónica humana (hCG) i.p.

Día 4: Los ratones se eligieron aleatoriamente y se dividieron en grupos de 5-10. Los compuestos de ensayo se administraron mediante las rutas i.p., i.v. o p.o. dependiendo de la solubilidad y del vehículo a dosis que oscilaban de 1-100 mg/kg. El grupo de control con vehículo recibió únicamente vehículo y dos grupos se dejaron sin tratar.

20 Al cabo de treinta minutos, experimental, a los grupos tratados con vehículo y 1 de los grupos no tratados se les administró una inyección i.p. de 17-estradiol (500 mg/kg). Después de 2-3 horas, los animales se sacrifican mediante inhalación de CO₂. Después de realizar una incisión en la línea media, cada útero se aisló y se retiró cortando inmediatamente por debajo del cérvix y en las uniones del útero y los oviductos. Se eliminaron la grasa y el tejido conectivo con cuidado de no alterar la integridad del útero antes de su pesaje (peso húmedo). Los úteros se secan para eliminar el líquido presionando entre dos pliegos de papel de filtro con una botella de vidrio de un litro llena de agua. Los úteros se pesan después del secado (peso seco). La diferencia entre los pesos húmedos y secos se toma como el contenido de líquido del útero. El contenido de líquido medio de los grupos tratados se compara con los grupos no tratados o tratados con vehículo. La significación se determina mediante la prueba de Student. El grupo de control no estimulado se utiliza para verificar la respuesta al estradiol.

25 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones mediadas por proteína tirosina quinasa. Tales inhibidores pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos que implican edema mediado por VEGF, ascitis, efusiones, y exudados, incluyendo por ejemplo edema uterino, edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).

35 Se pretende que esta invención abarque los compuestos de la presente invención cuando se preparan por medio de procedimientos sintéticos.

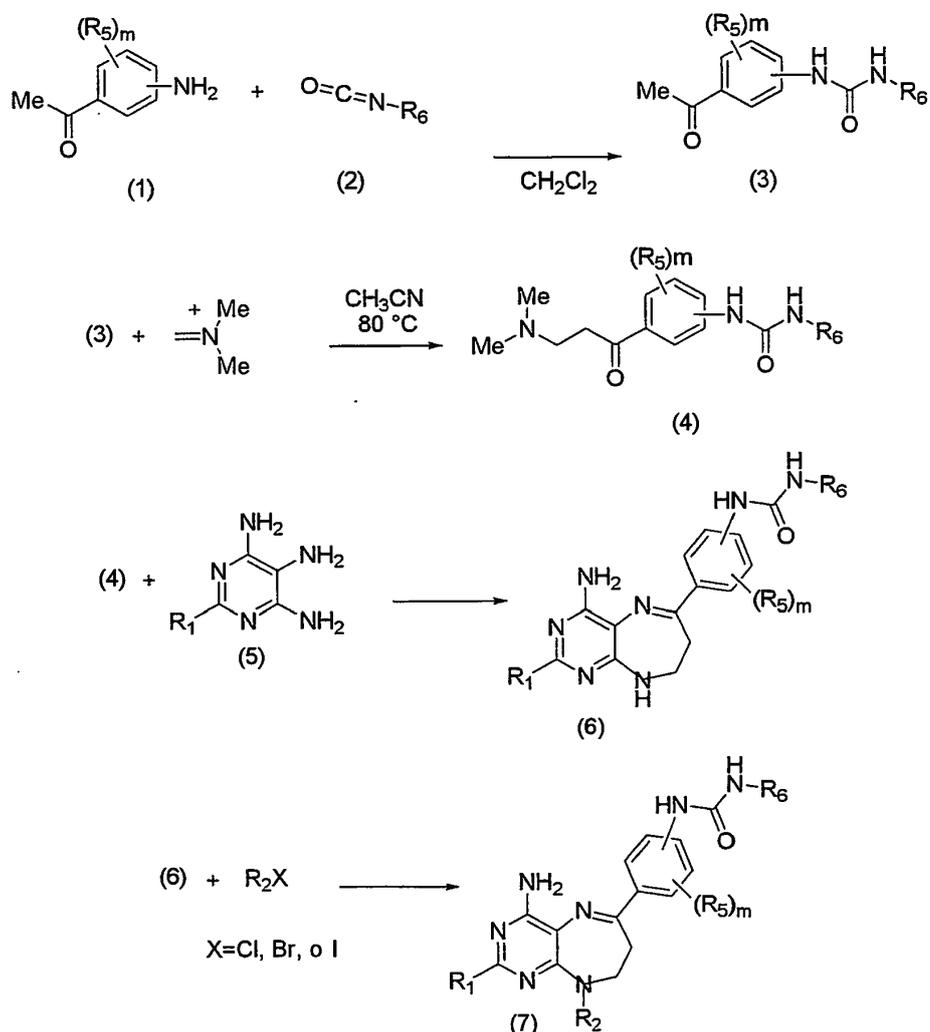
40 **Métodos Sintéticos**

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones del esquema y los ejemplos que sigue son: nBu para n-butilo; dppf para difenilfosfinoferrroceno; DMF para N,N-dimetilformamida; DME para 1,2-dimemoxietano; HPLC para cromatografía líquida de alta presión, NMP para N-metilpirrolidinona; DMSO para dimetilsulfóxido; min para minutos; 45 y THF para tetrahidrofurano.

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos por medio de los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención. Las sustancias de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o preparar por medio de métodos bien definidos en las publicaciones especializadas conocidos por los expertos normales en la técnica.

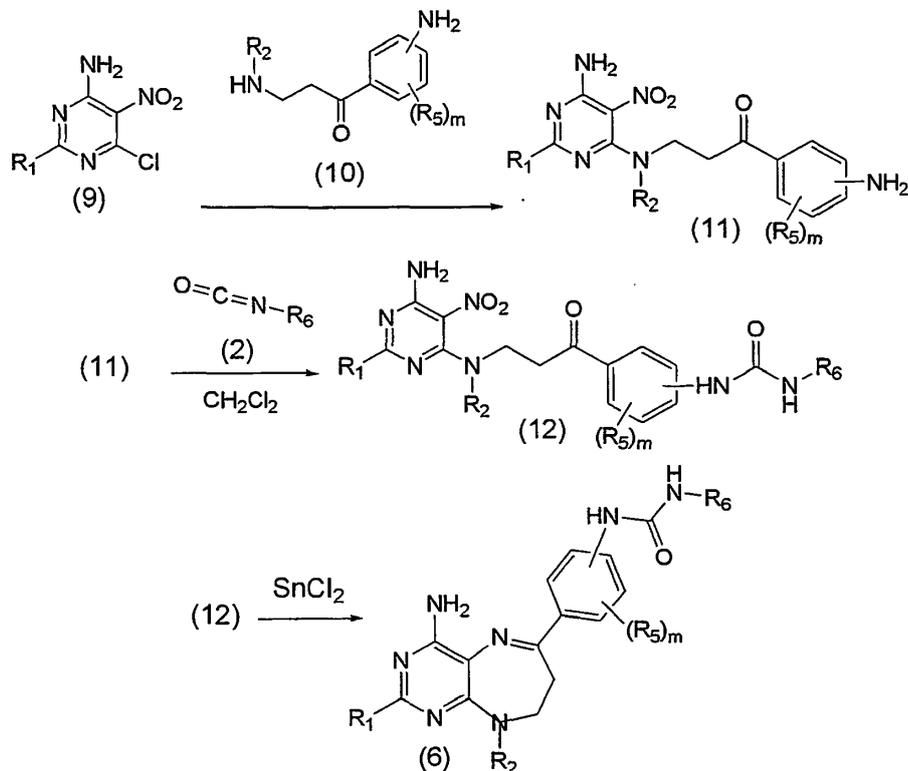
50

Esquema 1



- 5 Los compuestos de fórmula (6), donde R_1 , R_5 , m , y R_6 se definen como en la Fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 1. Los aminobencenos (o aminopiridinas) de fórmula (1) se pueden tratar con los isocianatos de fórmula (2) en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno para proporcionar las ureas de fórmula (3). Las ureas de fórmula (3) se pueden tratar con yoduro o cloruro de N,N-dimetilmetileniminio para proporcionar las ureas de fórmula (4). Las ureas de fórmula (4) se pueden tratar con las pirimidinas de fórmula (5) para proporcionar las 7,8-dihidro-1H-pirido[4,5-b][1,4]diazepinas de fórmula (6). Las 7,8-dihidro-1H-pirido[4,5-b][1,4]diazepinas de fórmula (6) se pueden tratar con anhídridos, cloruros de ácido, o haluros de alquilo para proporcionar las 7,8-dihidro-1H-pirido[4,5-b][1,4]diazepinas de fórmula (7) donde R_2 se define como en la Fórmula (I).
- 10

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (6), donde R_1 , R_5 , m , y R_6 se definen como en la Fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 2. Los análogos nitrogenados de fórmula (9) se pueden tratar con los compuestos de fórmula (10) en un disolvente adecuado tal como THF para proporcionar los compuestos de fórmula (11). Los compuestos de fórmula (11) se pueden tratar con los isocianatos de fórmula (2) para proporcionar los compuestos de fórmula (12). Los compuestos de fórmula (12) se pueden tratar con un agente reductor tal como cloruro estannoso para proporcionar los compuestos de fórmula (6).

Ejemplo 1

N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-fenilurea

Ejemplo 1A

N-(4-acetilfenil)-N'-fenilurea

Una mezcla de 4-aminoacetofenona (1,0 g, 7,40 mmol) e isocianato de fenilo (0,80 ml, 7,40 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con CH_2Cl_2 y se secó para proporcionar 1,0 g (53%) del Ejemplo 1A en forma de un sólido de color blanco que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,33 (s, 3H), 7,00 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,79 (s ancho, 1H), 9,08 (s ancho, 1H); MS (ESI) 254 (M+H).

Ejemplo 1B

hidrocloruro de N-{4-[3-[dimetilamino)propanoil]fenil]-N'-fenilurea

Una mezcla del Ejemplo 1A (0,500 g, 1,96 mmol) y cloruro de N,N-dimetilmetileniminio (0,184 g, 1,96 mmol) en CH_3CN (10 mL) se calentó a 80°C durante 17 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con CH_3CN y se secó para producir Ejemplo 1B en forma de un sólido de color blanco (50%) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2,81 (s, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 6,99 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 9,50 (s ancho, 114), 9,90 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1C**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-fenilurea**

5 Una mezcla de 4,5,6-triaminopirimidina (0,1 g, 0,80 mmol) y el Ejemplo 1B (0,248 g, 0,80 mmol) en EtOH (5 mL) se calentó a reflujo durante 15 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en una columna C8 Waters Symmetry (tamaño de partícula 25 mm x 100 mm, 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%/10 mmol de acetato de amonio a lo largo de 8 minutos (tiempo de ejecución 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para producir el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3,08 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 6,44 (s ancho, 2H), 6,97 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (s ancho, 1H), 7,28 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,92 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 8,95 (s ancho, 1H), 9,13 (s ancho, 1H); MS (ESI) 374 (M+H).

Ejemplo 2**N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-fenilurea**

15 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1A-C, sustituyendo 3-aminoacetofenona por 4-aminoacetofenona en el Ejemplo 1A. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3,10 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 6,49 (s ancho, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 7,44 - 7,52 (m, 4H), 8,06 (s, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 9,40 (s ancho, 1H); MS (ESI) 374 (M+H).

Ejemplo 3**N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea**

25 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1A-C, sustituyendo 3-aminoacetofenona por 4-aminoacetofenona y sustituyendo 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,11 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 6,50 (s ancho, 2H), 7,22 (s ancho, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 9,43 (s ancho, 1H), 9,67 (s ancho, 1H); MS (ESI) 442 (M+H).

Ejemplo 4**N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea**

35 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1A-C, sustituyendo 3-aminoacetofenona por 4-aminoacetofenona y sustituyendo 1-fluoro-4-isocianato-2-metil-benceno por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 6,49 (s ancho, 2H), 7,03 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,03 (s ancho, 1H), 9,11 (s ancho, 1H); MS (ESI) 407 (M+H).

Ejemplo 5**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea**

45 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1A-C, sustituyendo 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,03-3,15 (m, 2H), 3,36-3,49 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 7,12 (t, J = 3,90 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,47 - 7,64 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). MS(ESI(+)) m/e 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 6**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea**

55 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1A-C, sustituyendo 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1A. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 3,01-3,16 (m, 2 H), 3,38-3,51 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,01 - 7,22 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 9,26 (s, 1H). MS(ESI(+)) m/e 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 7**N-[5-(4-amino-9,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)-2-metilfenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea****Ejemplo 7A**

5 **1-(3-amino-4-metilfenil)etanona**

Una mezcla de 1-(4-metil-3-nitrofenil)etanona (5,37 g, 30 mmol), polvo de hierro (8,4 g, 150 mmol) y NH₄Cl (1,62 g, 30 mmol) en etanol (100 mL) y agua (10 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se calentó a continuación a 110°C durante 5 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol. El producto filtrado se concentró y el residuo se disolvió en etanol y se filtró. El producto filtrado se concentró para producir 4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS(ESI(+)) m/e 149,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 7B**N-[5(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)-2-metilfenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea**

20 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1A-C, sustituyendo Ejemplo 7A por 4-aminoacetofenona y sustituyendo 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1A. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,17 - 3,25 (m, 2 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 7,30 (t, J = 8,48 Hz, 2 H), 7,47 - 7,69 (m, 3 H), 7,72 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 8**N-[5-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)-2-metilfenil]-N'-2-fluoro-5-metilfenil]urea**

30 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1A-C, sustituyendo Ejemplo 7A por 4-aminoacetofenona y sustituyendo 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1A. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 3,50 - 3,59 (m, 2 H), 6,72 - 6,84 (m, 1 H), 7,11 (dd, J = 11,53, 8,14 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 7,70 (dd, J = 7,80, 1,70 Hz, 2 H), 8,01 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 2,37 Hz, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 9**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea****Ejemplo 9A****N-{4-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)propionil]fenil}acetamida**

45 La N-[4-(3-cloro-propionil)fenil]acetamida (1,45 g, J. Med. Chem. 8, 1965, 877) y ftalimiduro de potasio (1,31 g) se combinaron en DMF (5 mL) y se calentó a 125 C durante 30 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y hexanos. El precipitado en una cantidad mínima de EtOAc se trituró con hexanos para producir 2 g del compuesto del título. MS (ESI(+)) m/e 337,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9B**Dihidrocloreto 3-amino-1-(4-amino-fenil)-propan-1-ona**

55 El Ejemplo 9A (2,0 g) en ácido acético (12 mL) y HCl concentrado (10 mL) se sometió a reflujo durante 28h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se suspendió en agua, se filtró y el producto filtrado se concentró, se lavó con éter dietílico y etanol para producir 1g (rendimiento 72%) del compuesto del título. MS(ESI(+)) m/e 165,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9C**1-(4-Aminofenil)-3-(6-aminopirimidin-4-ilamino)propan-1-ona**

5 Se añadió 6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamina (379 mg, 2,1 mmol) en THF (2 mL) a una solución enfriada con hielo del Ejemplo 9B (510 mg, 2,1 mmol) en THF (20 mL) y etanol (20 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, a temperatura ambiente durante 1 hr y se calentó a 75°C durante 2h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL), se concentró, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó para producir 0,55g (rendimiento 83%) del compuesto del título. MS(ESI(+)) m/e 303,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9D**1-{4-[3-(6-Amino-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)propionil]fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)urea**

15 Una solución enfriada con hielo del Ejemplo 9C (91 mg, 0,3 mmol) en DMF (2 mL) se trató con 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno (0,046 mL), se agitó a 5°C durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se repartió entre agua y EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc-hexanos para producir 86 mg (rendimiento 56%) del compuesto del título. MS(ESI(+)) m/e 508,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9E**N-[4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea**

25 Ejemplo 9D (76 mg, 0,15 mmol) en etanol (3 mL) se trató con SnCl₂, 2H₂O (226 mg, 1 mmol), se calentó a 80°C durante 3h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se trituró en EtOAc-hexanos para producir 19 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,04 - 3,12 (m, 2 H), 3,38 - 3,48 (m, 2 H), 6,44 (s, 2 H), 7,13 (t, J = 3,90 Hz, 1 H), 7,33 - 7,58 (m, 4 H), 7,68 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 8,62 (dd, J = 7,12, 2,03 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 9,37 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 460 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 10**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea**

35 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 9D y 9E excepto porque se utilizó 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno en lugar de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno en el Ejemplo 9D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,03-3,15 (m, 2 H), 3,36 - 3,49 (m, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 7,12 (t, J = 3,90 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,47 - 7,64 (m, 4 H), 7,68 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 442 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 11**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido-7H[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea**

45 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 9D y 9E excepto porque se utilizó 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno en lugar de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno en el Ejemplo 9D. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 3,01-3,16 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 6,80 (s, 2 H), 7,01-7,22 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,85 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 406 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 12**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il]fenil)-N'-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea**

55 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 9D y 9E excepto porque se utilizó 1-cloro-4-isocianato-2-trifluorometilbenceno en lugar de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno en el Ejemplo 9D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,04 - 3,15 (m, 2 H), 3,37 - 3,49 (m, J = 4,41 Hz, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 476 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 13**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea**

5 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 9D y 9E excepto porque se utilizó 1-cloro-3-isocianatobenceno en lugar de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno en el Ejemplo 9D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,10 - 3,24 (m, 2 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 6,96 - 7,10 (m, 1 H), 7,22 - 7,37 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,67 - 7,82 (m, 3 H), 8,03 (d, J = 9,15 Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 408 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 14**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea**

15 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 9D y 9E excepto porque se utilizó 1-fluoro-4-isocianato-2-trifluorometilbenceno en lugar de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno en el Ejemplo 9D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 3,49 - 3,60 (m, 2 H), 7,45 (t, J = 9,83 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 9,15 Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,97 - 8,07 (m, 3 H), 8,09 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 9,37 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 15**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea**

25 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 9D y 9E excepto porque se utilizó 1-bromo-3-isocianatobenceno en lugar de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno en el Ejemplo 9D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,13 - 3,24 (m, 2 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 7,13 - 7,37 (m, 3 H), 7,55 (d, J = 8,81 Hz, 2 H), 7,78 (s, 2 H), 7,87 (t, J = 2,03 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,44 - 8,64 (m, J = 2,03 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 16**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea**

35 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 9D y 9E excepto porque se utilizó 1-isocianato-4-trifluorometilbenceno en lugar de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno en el Ejemplo 9D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,14 - 3,25 (m, 2 H), 3,49 - 3,59 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 8,81 Hz, 2 H), 7,61 - 7,71 (m, 4 H), 7,75 (s, 2 H), 8,04 (d, J = 8,81 Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,29 (s, 1H), 9,37 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 17**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea**

45 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 9D y 9E excepto porque se utilizó 1-fluoro-2-isocianato-6-trifluorometilbenceno en lugar de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno en el Ejemplo 9D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO - D₆) δ ppm 3,03 - 3,14 (m, 2 H), 3,35 - 3,47 (m, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 7,12 (t, J = 4,07 Hz, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,38 - 8,53 (m, 1 H), 8,85 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 9,33 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 18**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]acrilamida****Ejemplo 18A****N-[4-[3-(6-Amino-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)propionil]fenil]-3-(3-trifluorometilfenil)acrilamida**

55 Una solución enfriada con hielo del Ejemplo 9C (91 mg) y piridina (27 mg) en DMF (2 mL) se trató con cloruro de 3-(3-trifluorometilfenil)acrililoilo (77 mg), se dejó que se templara a temperatura ambiente, a continuación se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre agua y EtOAc, el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para producir 70 mg del compuesto del título, que se utilizó tal cual en el experimento siguiente. MS(ESI(+)) m/e 501 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 18B**N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]acrilamida**

- 5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9E excepto porque se utilizó el Ejemplo 18A por Ejemplo 9D. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,03 - 3,15 (m, 2 H), 3,38 - 3,50 (m, 2 H), 6,48 (s, 2 H), 6,98 (d, J = 15,60 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 4,24 Hz, 1 H), 7,58 - 7,91 (m, 6 H), 7,86 - 8,15 (m, 4 H), 10,42 (s, 1 H). MS(ESI(+)) m/e 453 (M+H)⁺.
- 10 Resultará evidente para un experto en la técnica que la presente invención no está limitada a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que se puede plasmar en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y por lo tanto se pretende que todos los cambios que se presentan dentro del significado y el rango de equivalencia de las
- 15 reivindicaciones estén abarcados por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-fenilurea;
 N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-fenilurea;
 N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[3-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 10 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 N-[5-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)-2a metilfenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[5-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)-2-metilfenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]urea;
 15 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-N'-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea; y
 20 N-[4-(4-amino-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]acrilamida.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, combinado con un portador terapéuticamente aceptable.

- 25 3. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del edema uterino mediante la administración a un paciente que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo.